

**Universidad de Salamanca  
Facultad de Psicología  
Grado en Psicología**



# **FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON NARCOLEPSIA**

**Autor: Patricia Morán Casado**

**Tutor: Ricardo García García**

**Fecha de presentación:  
07/07/2015**

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA**

*Declaro que he redactado el trabajo “Funcionamiento Cognitivo en pacientes con Narcolepsia” para la asignatura de Trabajo Fin de Grado en el curso académico 2014-2015 de forma autónoma, con la ayuda de las fuentes bibliográficas citadas en la bibliografía, y que he identificado como tales todas las partes tomadas de las fuentes indicadas, textualmente o conforme a su sentido.*

Firmado:

**Patricia Morán Casado**

## INDICE DE CONTENIDOS

<b>Resumen .....</b>	<b>III</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Concepto de narcolepsia.....	1
1.2. Características clínicas, epidemiología y evaluación de la narcolepsia .....	2
1.3. Etiología de la narcolepsia .....	5
1.4. Tratamiento de la narcolepsia .....	7
1.5. Funcionamiento cognitivo de la narcolepsia y justificación del estudio .....	7
1.6. Objetivos .....	8
<b>II. METODOLOGÍA .....</b>	<b>9</b>
2.1. Materiales .....	9
2.2. Procedimiento .....	9
Figura 1. Procedimiento de búsqueda y número de estudios seleccionados .....	10
2.3. Análisis de la información.....	11
<b>III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>11</b>
3.1. Resultados .....	11
3.2. Discusión.....	13
<b>IV. CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA.....</b>	<b>21</b>
<b>V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>22</b>
<b>VI. ANEXOS.....</b>	<b>26</b>
Tabla 1. Características de la muestra clínica .....	26
Tabla 2. Rendimiento cognitivo de los pacientes con narcolepsia .....	33
Tabla 3. Aspectos relacionados con los déficits cognitivos en pacientes con narcolepsia....	35
Tabla 4. Criterios DSM-5 para el diagnóstico de narcolepsia.....	36
Tabla 5. Criterios de la Clasificación Internacional de Trastornos del sueño, 1nd y 2nd ed. (ICSD-1 y ICSD-2) .....	37

### Resumen

La narcolepsia es una enfermedad crónica, dentro del grupo de las hipersomnias de origen central, que se asocia con una alteración del sistema hipocretina y con la positividad del HLA DQB1\*0602, caracterizada normalmente por la tétrada clásica de somnolencia excesiva diurna, cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas y/o hipnopómpicas. Hoy en día la evidencia empírica de las disfunciones cognitivas en la narcolepsia es escasa y muchas veces los resultados son contradictorios, por este motivo, en el presente trabajo se pretende analizar los hallazgos de los distintos autores respecto a la situación cognitiva en los pacientes con narcolepsia, examinar las argumentaciones propuestas por los diferentes autores entorno al origen de los déficits cognitivos encontrados en los pacientes con narcolepsia y valorar las posibles limitaciones metodológicas que pudieran estar interfiriendo en la interpretación comparada de los resultados obtenidos en los diferentes estudios. Para ello se han seleccionado 14 estudios de las bases de datos Medline y PubMed (12 empíricos; 2 revisiones teóricas), que abordan la exploración neuropsicológica de las distintas áreas cognitivas, en pacientes con narcolepsia. El análisis de los estudios muestra que un porcentaje representativo de pacientes con narcolepsia tienen déficits cognitivos, aunque con una amplia dispersión en cuanto a los perfiles de afectación cognitiva, siendo los déficits de atención sostenida y ejecutivos los que se observan con mayor frecuencia. Estos déficits se han asociado entre otros con la depresión, el nivel de hipocretina o los microsueños. Los resultados deben interpretarse con cierta cautela debido a las limitaciones metodológicas de los propios estudios, como son el número de participantes o las áreas cognitivas evaluadas en los mismos.

**Palabras clave:** narcolepsia; funcionamiento cognitivo; exploración neuropsicológica; déficits cognitivos; hipocretina.

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Concepto de narcolepsia**

La narcolepsia es un trastorno primario del sueño, clasificado como un tipo de disomnia en el DSM-5 (ver tabla 4). Es una enfermedad crónica caracterizada por una regulación anormal del ciclo sueño-vigilia que da lugar a una excesiva somnolencia diurna, alteraciones de la fase del sueño REM y cataplejía (American Psychiatric Association, 2013). Según la segunda edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-2) (American Academy of Sleep Medicine, 2005), la narcolepsia es una enfermedad crónica, dentro del grupo de las hipersomnias de origen central, (ver tabla 5) que se asocia con una alteración de los mecanismos que regulan el sueño, el sistema hipocretina/orexitina (Pabón, 2010).

El término narcolepsia fue acuñado por primera vez por Gelineau en 1880 para describir a los pacientes que se caracterizaban por breves e irresistibles episodios de sueño, somnolencia excesiva y episodios de debilidad muscular desencadenados por estímulos emocionales, que denominó astasia, hoy conocido como cataplejía, desde que Hennenerg en 1916 acuñó ese término (Henneberg, 1916 citado en Navarro & Espert, 1994). Por ello, la narcolepsia también es conocida como “Síndrome de Gelineau”. Hasta que en 1924 Redlich especificó que la narcolepsia se trataba de un trastorno, era consideraba como un síntoma. Hasta esa fecha, solo se habían publicado 35 casos de narcolepsia (Redlich, 1924, citado en Bassetti, 2009). Posteriormente, en la década de los veinte, Adie y Wilson describieron varios casos de narcolepsia que relacionaron con la epidemia de encefalitis letárgica (Aldrich, 1992). Yoss y Daly en 1957 añadieron otros síntomas clínicos, la parálisis de sueño y las alucinaciones y con ello se creó la clásica tétrada narcoléptica, formada por una somnolencia excesiva, ataques de cataplejía, parálisis de sueño y alucinaciones (Yoss & Daly, 1957, citado en Martínez, Iranzo & Santamaría, 2002). En 1960, Vogel describió que en el inicio del sueño de estos pacientes con narcolepsia, había períodos REM, lo que ha sido denominado SOREMs, algo que es infrecuente en personas sin narcolepsia (Vogel, 1960). Fue en 1975, cuando se añadió un nuevo síntoma a los cuatro anteriores, el sueño nocturno fragmentado (Martínez et al., 2002). Este último hallazgo ha llevado a pensar que los síntomas como la cataplejía, las alucinaciones hipnagógicas y la parálisis de sueño en la

narcolepsia podrían deberse a cambios en los mecanismos del sueño REM (Naumann & Daum, 2003). En los años 70 se observó la cataplejía en algunas razas de perros, lo que haría posible tener un modelo animal de la enfermedad para poder estudiarla mejor. En 1983, Honda asoció la positividad HLA-DR2/DQ1 con la narcolepsia en los humanos (Honda, Asaka, Tanaka & Juji, 1983, citado en Martínez et al., 2002). Gracias al descubrimiento en 1999, del sistema hipocretina-orexitina, un sistema neurotransmisor muy importante para la regulación de los ciclos de sueño-vigilia, y también, gracias al modelo animal de narcolepsia, se ha podido observar que en los pacientes con narcolepsia, y sobre todo aquellos que tienen cataplejía, los niveles de hipocretina son bajos (Lin, et al., 1999).

### **1.2. Características clínicas, epidemiología y evaluación de la narcolepsia**

La narcolepsia es un trastorno crónico del sueño que afecta negativamente a la calidad de vida de quien la padece. Las mujeres y los hombres se ven afectados por igual. La edad habitual de inicio es entre los 15 y 25 años. Comienza antes de la edad de 25 años en el 70-80% de los pacientes y la esperanza de vida es normal (Sturzenegger & Bassetti, 2004). La tétrada clásica de la narcolepsia se compone de:

**1. Somnolencia diurna excesiva (ESD).** El indicador de la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) normalmente es  $> 14$ . Las siestas no duran más de 30 o 60 minutos y suelen ser reparadoras y con experiencias oníricas en un tercio de las ocasiones. Entre un 40% y 50% de los pacientes con narcolepsia presentan episodios de microsueño con duración variable, desde segundos hasta horas, llamados “comportamientos automáticos”. Se pueden experimentar con amnesia parcial, siendo vivida como “pérdidas de conciencia” (Sturzenegger et al., 2004).

**2. Cataplejía,** ha sido definida como “una repentina pérdida de tono muscular bilateral desencadenada por una emoción fuerte y que se asocia con una conciencia normal, cuya duración es inferior a un minuto” (Bassetti, 2009, p.84). Tan solo el 10 o 20 % de los casos superan los dos minutos de cataplejía (Guilleminault, 1976 citado en Bassetti, 2009). Las emociones como la risa, el nerviosismo, la sorpresa y realizar juegos pueden llevar a la cataplejía. La cataplejía es provocada por la risa más del 80% de las veces (Sturzenegger et al., 2004; Anic-Labat, Guilleminault, Kraemer, Meehan, Arrigoni & Mignot, 1999). Otros aspectos pueden

desencadenar episodios de cataplejía, como una manifestación excesiva de agresividad, una emoción anticipada vivida con intensidad, una relación sexual muy intensa, estar ante la presencia de personas que generen sobresalto, sobre todo conocidas, y mientras se les hace cosquillas hasta en un 50%. Se ha observado que solamente un tercio de los pacientes sufren caídas (Sturzenegger et al., 2004). El fenómeno motor tónico durante la cataplejía (hipertonía catapléjica) ha sido descrita en músculos faciales y de las extremidades (Vgontzas, Sollenberger, Kales, Bixler & Vela-Bueno, 1996). También “se han observado síntomas autónomos/vegetativos, incluidos cambios de presión arterial y pulso, sudoración, erección peneana y micción involuntaria” (Bassetti, 2009, p.85). Los pacientes pueden descubrir un empeoramiento de la cataplejía al resistir un ataque de sueño. Algunos pacientes pueden impedir la aparición de esta al apretar los puños o forzar el cierre de la mandíbula (Guilleminault, 1976 citado en Bassetti, 2009).

**3. Parálisis del sueño.** Su frecuencia oscila entre el 25-60% de los pacientes con narcolepsia (Thorpy, 2001). La parálisis del sueño ha sido definida como la “incapacidad generalizada para moverse o hablar durante el inicio del sueño o al despertarse, respetando musculatura ocular y respiratoria, sin pérdida de la conciencia, lo que causa una gran ansiedad. Al igual que la cataplejía se considera una intrusión parcial del sueño REM en vigilia.” (Pabón, 2010, p.194). Algunos autores dicen que dura entre 20 y 30 segundos (Pabón, 2010), casi siempre menos de 10 minutos normalmente, aunque se han informado de casos de hasta 30 minutos de duración (Bassetti, 2009). La parálisis del sueño se asocia con alucinaciones (Rosenthal, 1939, citado en Bassetti, 2009).

**4. Alucinaciones durante el inicio del sueño (hipnagógicas), o al despertar (hipnopómpicas) o en otros momentos durante el estado de vigilia.** Hay 3 formas básicas de experiencias alucinatorias que acompañan a la parálisis del sueño: una presencia advertida, una sensación de presión en el pecho con ahogos y asfixia y una sensación de flotar o volar (experiencia extracorpórea). Se informa de su presencia en el 50% o 70% de los narcolépticos, pero también entre el 10% o 40% de la población normal. Suelen ser visuales (simples, complejas o con contenido absurdo o extraño), cinéticas y acústicas o táctiles. (Dahmen, Kasten, Mittag & Muller, 2002; Sturzenegger et al., 2004). Las alucinaciones psicóticas también son

posibles y pueden llevar a un mal diagnóstico de esquizofrenia y pueden ser tratadas con estimulantes, ya que con antipsicóticos no mejoran (Bassetti, 2009).

El primer síntoma y el más incapacitante que normalmente aparece es la ESD y lo suele hacer de forma gradual, otras veces el primer síntoma es la parálisis de sueño, las alucinaciones, o la cataplejía (10-15%). Después del año o de los cuatro años del inicio de la ESD, suele aparecer la cataplejía (80%). La narcolepsia puede aparecer con o sin cataplejía, aunque el subgrupo que padece narcolepsia sin cataplejía es solo del 10-15% aproximadamente (Sturzenegger et al., 2004). La presentación clínica de la narcolepsia va variando en función de los síntomas y de la intensidad de estos a lo largo del tiempo. Solo un 10-20% de los pacientes con narcolepsia muestran la presencia de la tétrada clásica completa (Parkes, Baraitser, Marsden & Asselman, 1975).

Los pacientes con narcolepsia suelen tener un sueño nocturno interrumpido con frecuentes despertares y excesivas actividades motoras. La característica fundamental del sueño nocturno de estas personas es un inicio del sueño en fase REM (SOREMP). Esto significa que la primera fase REM aparece en los pacientes con narcolepsia, con una latencia inferior a los 20 minutos (Navarro et al., 1994). El insomnio de inicio de sueño y las dificultades para despertarse resultan raros. También se ha observado que los síntomas psiquiátricos como la ansiedad, la depresión y la baja autoestima se encuentran en los pacientes con narcolepsia entre el 20% o el 50% (Broughton, Ghanem, Hishikawa, Sugita, Nevsimalova, & Roth, 1981; Pabón, 2010). Por otro lado se ha observado que la media de su índice de masa corporal está entre el 10% o el 20% mayor que la población en general, por lo que podrían tener problemas de obesidad/trastornos neuroendocrinos (Roberts, 1967). Además de estos síntomas los pacientes con narcolepsia han reportado problemas de memoria y concentración (50%) (Douglas, 1998, citado en Bassetti, 2009) o disfunciones sexuales (Karacan, 1986, citado en Bassetti, 2009). Todos estos síntomas les pueden llevar a tener a su vez problemas de tipo social, como accidentes, malos resultados escolares, problemas laborales e interpersonales, así como ansiedad, depresión, aislamiento social o baja autoestima (Roth, 1975; Goswami, 1998). Según Bassetti, 2009:

Una prevalencia de la narcolepsia del 0,02 a 0,07, con un claro promedio de género, ha sido sugerida por estudios norteamericanos, europeos y multinacionales. Es posiblemente mayor en Japón y menor en Israel. El



porcentaje de narcolepsia familiar, recogida por primera vez por Westphal, raramente supera el 1-5%. Al compararse con la prevalencia en la población normal esto corresponde a un aumento del riesgo de entre 10 y 40 veces más. Las familias con más de dos miembros afectados (familias múltiples) son muy raras (Bassetti, 2009, pp. 84).

Para el diagnóstico de la narcolepsia se utilizan los Criterios de la Clasificación Internacional de los Trastornos del sueño 2nd ed. (ICSD-2). Pruebas médicas como la Polisomnografía o el Test de Latencia Múltiple (MSLT), se utilizan para evaluar los episodios de somnolencia (Bassetti, 2009). La escala de somnolencia de Epworth (ESE) es ampliamente utilizada para la evaluación subjetiva de la somnolencia en pacientes con narcolepsia (Navarro et al., 1994; Bassetti, 2009; Pabón 2010; Shahid, Wilkinson, Marcu & Shapiro 2012). Algunas características polisomnográficas que aparecen en la narcolepsia son: un incremento de la fase 1 del sueño y una disminución de las fases 4 y 3 del sueño NREM; un incremento del número de despertares durante la noche; una fragmentación de los períodos REM y un aumento del número de sueños de contenido angustioso (Navarro et al., 1994). Mediante la polisomnografía se ha observado una latencia de REM menor de 20 minutos en el 40-50 % de los pacientes con narcolepsia y una latencia de sueño menor de 10 minutos (Pabón, 2010). Por otro lado, los electroencefalogramas (EEG) también han resultado útiles para el diagnóstico de la narcolepsia, aunque no son tan válidos por sí solos como las demás pruebas (Navarro et al., 1994).

### **1.3.Etiología de la narcolepsia**

Se han realizado varias investigaciones con la intención de encontrar la causa o causas de la narcolepsia y en la actualidad hay dos hipótesis sobre la etiología de dicho trastorno del sueño. Por un lado se encuentran las hipótesis que defienden una base inmunológica y por otro lado las que sostienen una base neuroquímica (Navarro et al., 1994; Bassetti, 2009; Pabón 2010).

En primer lugar podemos ver que en uno de los criterios, el criterio F, de la Clasificación Internacional de los Trastornos de sueño ICSD-1 dice: Tipificación de HLA que demuestra la positividad DQB1\*0602 o DR2. Aunque no sea un criterio mínimo para el diagnóstico de la narcolepsia también puede darse, de hecho estos alelos

son positivos en el 90% de los pacientes con narcolepsia con cataplejía y en el 70% en narcolepsia familiar (Pabón, 2010). Pero en la narcolepsia sin cataplejía disminuye al 40% y se da en un 24% de pacientes que no sufren cataplejía, por lo que su especificidad es muy baja, del 8% al 38% (Martínez et al., 2002). Dado que la susceptibilidad genética a la narcolepsia está vinculada a un tipo de HLA específico; muchos investigadores han sospechado una base inmunológica de la enfermedad, ya sea por un mecanismo autoinmune o en respuesta a antígenos externos. La hipótesis autoinmune en la narcolepsia por tanto sería, una reacción contra el sistema hipocretina situado en el hipotálamo; pero dada su alta prevalencia en la población en general (12%-38%), su utilidad como prueba de detección o de diagnóstico está limitada. En los modelos animales de narcolepsia se ha postulado que el origen de esta enfermedad puede estar en alteraciones de los genes de los componentes del sistema hipocretina (narcolepsia familiar), pero en humanos, este tipo de mutaciones genéticas aún no se han hallado, salvo en un solo caso (Martínez, et al., 2002).

En segundo lugar, aproximadamente el 90% de los pacientes que presentan narcolepsia con cataplejía tienen bajos los niveles de hipocretina en el LCR mientras que sólo el 10% y el 20% de los pacientes clasificados con narcolepsia sin cataplejía muestran bajos niveles de hipocretina. Dado que las hipocretinas son estabilizadoras de la vigilia, reguladoras de las funciones motoras y se encargan de la homeostasis de la energía, tienen una gran relevancia en este trastorno del sueño. Las hipocretinas, también llamadas orexinas son neuromoduladores del hipotálamo dorsolateral que actúan en la regulación de los ciclos de sueño-vigilia, la ingesta de alimentos y en el comportamiento de búsqueda del placer. Se considera diagnóstica cuando es inferior a 110 pg/ml, siendo prácticamente inexistente en el LCR de pacientes narcolépticos (Bassetti, 2009). Otros estudios muestran que anomalías en la función monoaminérgica y colinérgica pueden ser también, los responsables de las alteraciones en la regulación del sueño REM en la narcolepsia (Navarro & Espert, 1994). Según Bassetti (2009), “diversas observaciones, incluidos estudios en modelos animales/equivalentes de narcolepsia humana, sugieren que una transmisión monoaminérgica reducida (en particular, dopaminérgica) en las zonas del prosencéfalo y tronco encefálico, junto con una transmisión menor de la hipocretina en el hipotálamo representan las características principales neuroquímicas tanto de la ESD como de la cataplejía.” (Bassetti, 2009, pp.89).

La hipótesis más apoyada actualmente es la autoinmune, que produce una degeneración selectiva neuronal en las células del hipotálamo lateral, encargadas de producir la hipocretina (Hcr), en personas que son susceptibles genéticamente portadores de uno o más alelos del HLA-DQB1\*0602 (Pabón, 2010). Sin embargo, aún no se han realizado investigaciones que muestren una relación entre las alteraciones neuroquímicas y los factores genéticos/inmunológicos (Navarro et al., 1994).

### **1.4. Tratamiento de la narcolepsia**

La narcolepsia no puede curarse, pero al menos los síntomas más incapacitantes como la somnolencia diurna excesiva y la cataplejía, pueden controlarse en la mayoría de los pacientes con tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico de la excesiva somnolencia diurna es el modafinilo y el metilfenidato como principales fármacos. Para el tratamiento de la cataplejía se utiliza sobre todo el oxibato de sodio (GHB) y algunos medicamentos antidepresivos como los tricíclicos (impramina, desipramina, clomipramina y protriptilina) o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (fluoxitina y sertralina). Para los síntomas como la parálisis del sueño o las alucinaciones se utilizan antidepresivos tricíclicos y el GHB (De Vicente Álvarez-Manzaneda, 2008; Bassetti, 2009; Pabón 2010).

Además del tratamiento farmacológico, es conveniente que el paciente reciba una serie de consejos sobre cómo debe organizar sus horarios de sueño y vigilia. Se recomienda que duerman a lo largo del día diferentes siestas de unos 20 minutos, que aunque no es seguro que aumenten su estado de alerta, al menos descansan. También es recomendable que eviten situaciones que puedan desencadenar la cataplejía, aunque a veces les puede llevar a tener problemas de tipo social, como aislamiento (Navarro et al., 1994).

### **1.5. Funcionamiento cognitivo en la narcolepsia y justificación del trabajo**

Además de los síntomas clínicos descritos anteriormente, las personas con narcolepsia pueden presentar quejas subjetivas de olvido o problemas de concentración. Sin embargo, los déficits cognitivos, no han sido tan estudiados en este tipo de trastorno (Navarro et al., 1994). Hoy en día la evidencia empírica de las disfunciones cognitivas en la narcolepsia es escasa y muchas veces los resultados son contradictorios (Hood y Bruck, 1996; Naumann y Daum, 2003; Delazer et al., 2011). Por ejemplo, las funciones

ejecutivas, el dominio cognitivo más fuertemente vinculado a la corteza prefrontal, rara vez han sido estudiadas en la narcolepsia (Naumann, Bellebaum & Daum, 2006).

Un rendimiento cognitivo alterado, indudablemente influye en la calidad de vida de las personas que lo padecen y seguramente van a requerir ayuda o apoyo. Las consecuencias psicosociales generales de la narcolepsia son muy importantes, la dificultad para mantener un grado de atención y la vigilancia necesaria para desempeñar tareas laborales o domésticas, o la cataplejía, pueden provocar accidentes graves si se está en situaciones arriesgadas o comprometidas, como por ejemplo, conduciendo o trabajando. Dos tercios de los pacientes con narcolepsia se han quedado dormidos conduciendo y el 80% en el trabajo, según Navarro et al., 1994. Un 37 % de los pacientes con narcolepsia han sufrido accidentes por haberse quedado dormidos conduciendo, comparado con el 5% de la población (Muñoz & De la Calzada, 2000). Teniendo en cuenta la escasez de estudios y la diversidad del funcionamiento cognitivo en los pacientes con narcolepsia, además de la aparente pluralidad de resultados encontrados, parece de interés llevar a cabo una revisión sistemática en la que se analice de manera minuciosa los hallazgos cognitivos de los diferentes estudios, comparando los resultados de los mismos, con la finalidad de poder extraer conclusiones que permitan esclarecer el estado cognitivo de estos pacientes. En este sentido, a continuación, en el siguiente apartado, se presentan los objetivos del presente trabajo de revisión sistemática.

### **1.6.Objetivos**

En este trabajo se realizará una búsqueda bibliográfica de los diferentes estudios que se han llevado a cabo, sobre el rendimiento en las funciones neuropsicológicas en pacientes con narcolepsia en los últimos 20 años, con el objetivo de:

1. Analizar los hallazgos de los distintos autores respecto a la situación cognitiva en los pacientes con narcolepsia.
2. Examinar las argumentaciones propuestas por los diferentes autores entorno al origen de los déficits cognitivos encontrados en los pacientes con narcolepsia.
3. Valorar las posibles limitaciones metodológicas que pudieran estar interfiriendo en la interpretación comparada de los resultados obtenidos en los diferentes estudios.

## **II. METODOLOGÍA**

### **2.1. Materiales**

Para la elaboración del presente trabajo se han utilizado un total de 14 estudios, de los cuales, doce son de investigación empírica y dos son estudios de revisión teórica. Los estudios analizados son de los últimos 20 años, debido a que es un tema en el que no existe una gran cantidad de publicaciones.

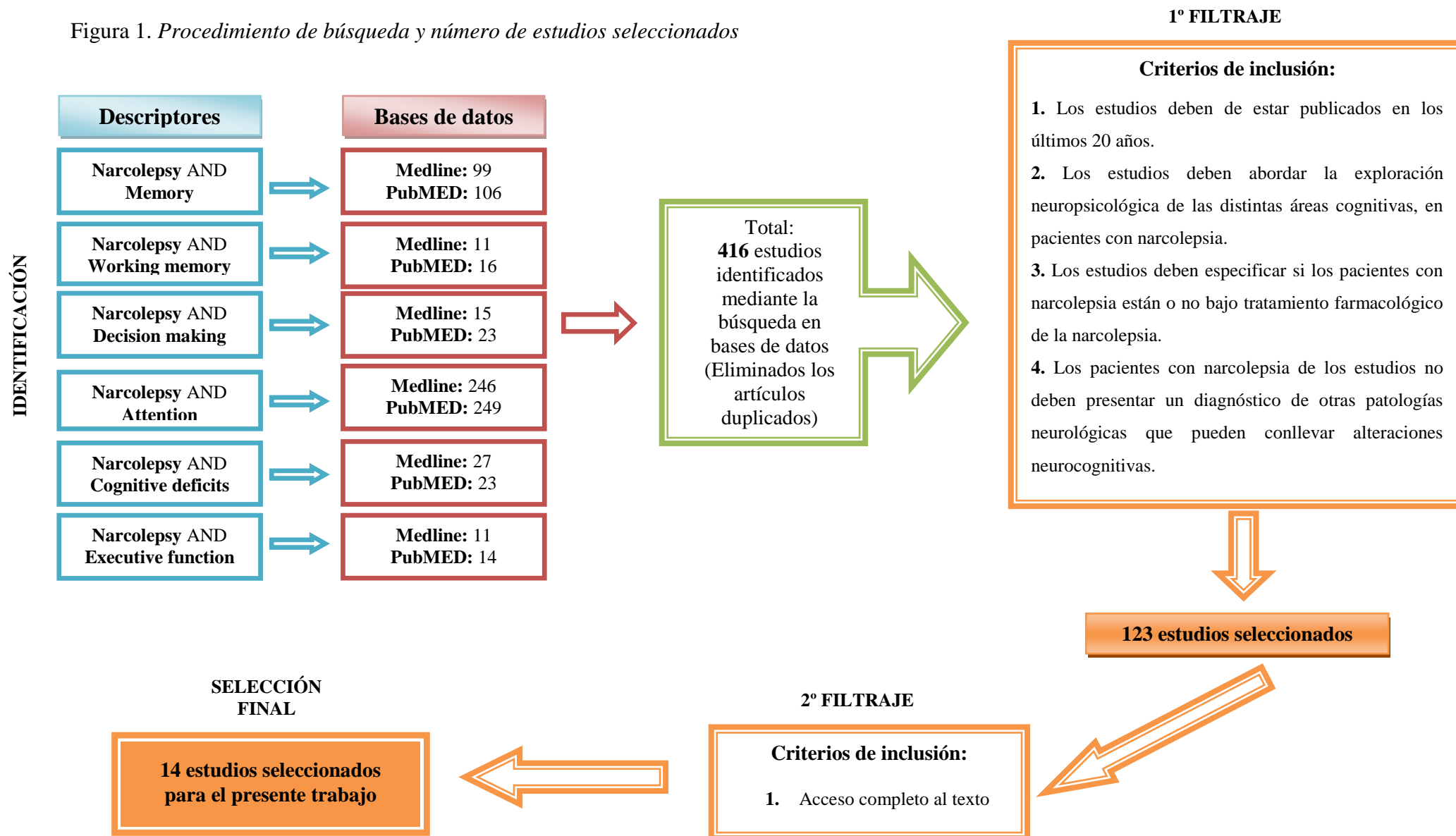
### **2.2. Procedimiento**

La búsqueda bibliográfica se realizó consultando la base de datos Medline y PubMed, durante la segunda semana de febrero del 2015. La estrategia de búsqueda utilizada para cada base de datos electrónica fue la combinación del descriptor “narcolepsy” y los siguientes descriptores, que aparecieron en título, abstract o palabras clave: memory; working memory; decision making; attention; cognitive deficits; executive function. La búsqueda se restringió a los últimos 20 años, es decir, a los trabajos publicados entre el año 1995 y 2015. Se obtuvieron un total de 840 artículos en la primera búsqueda. A continuación se eliminaron aquellos artículos duplicados, quedando un total de 416 artículos. Posteriormente, se han seleccionaron estudios empíricos y revisiones, que cumplan los siguientes los criterios de inclusión:

- Los estudios deben estar publicados en los últimos 20 años.
- Los estudios deben abordar la exploración neuropsicológica de las distintas áreas cognitivas, en pacientes con narcolepsia.
- Los estudios deben especificar si los pacientes con narcolepsia están o no bajo tratamiento farmacológico de la narcolepsia.
- Los pacientes con narcolepsia de los estudios no deben presentar un diagnóstico de otras patologías neurológicas que pueden conllevar alteraciones neurocognitivas.

En la primera fase de filtrado se seleccionaron 123 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión. En la segunda fase, el criterio de inclusión que se estableció fue que el estudio estuviera disponible en texto completo, y se excluyeron aquellos que solo disponían de abstract, obteniéndose un total de 14 artículos y todos ellos fueron escogidos para analizar en el actual trabajo. En la Figura 1, se puede observar el proceso de búsqueda y selección de los estudios elegidos y analizados en el presente trabajo.

Figura 1. *Procedimiento de búsqueda y número de estudios seleccionados*



### **2.3. Análisis de la información**

Tras una primera lectura de los estudios seleccionados, se han analizado las siguientes variables en cada uno de ellos: criterios diagnósticos de los pacientes, edad y género, número, cociente intelectual (CI) y años de escolarización de los pacientes con narcolepsia, años de evolución del cuadro clínico, características neuropsicológicas, neurofisiológicas y neuroquímicas, tratamiento farmacológico, hallazgos de neuroimagen estructural o funcional. Por último, se han analizado las argumentaciones propuestas por los autores en relación al origen de los déficits cognitivos en la narcolepsia.

De los 14 estudios seleccionados, los doce empíricos serán objeto del análisis de estas variables, y los dos artículos de revisión teórica serán tenidos en cuenta para las argumentaciones de la discusión.

## **III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **3.1. Resultados**

En la tabla 1, se puede observar el diagnóstico de los pacientes (narcolepsia con o sin cataplejía), la edad y el género, número, CI y años de escolarización de los pacientes con narcolepsia. Por otro lado, se puede distinguir el criterio utilizado para diagnosticar la narcolepsia en algunos de los estudios. Los criterios ICSD-2 son los más utilizados, seis de los estudios muestran que sus participantes han sido diagnosticados de narcolepsia mediante los mismos. El DSM-IV y el Test de Latencia Múltiple (MSLT), solo han sido utilizados para el diagnóstico de los participantes en dos de los estudios y la polisomnografía en tres de ellos. Por otro lado, también aparece en la tabla los años de evolución y la duración del cuadro clínico de los diferentes participantes de los estudios, además de algunas características clínicas de los pacientes con narcolepsia, como por ejemplo, que no tienen ningún trastorno psiquiátrico o neurológico, los niveles de hipocretina-1 o existe una positividad del HLA DQB1\*0602, la latencia media de sueño, el número de SOMREMPs, si presentan parálisis de sueño, alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas, EDS, el cociente intelectual, el número de ataques de cataplejía, o si tienen antecedentes familiares con narcolepsia. Además, se especifica si los pacientes están bajo tratamiento farmacológico de la narcolepsia, siendo el modafinilo, el metilfenidato y el oxibato de sodio, los medicamentos más

utilizados. Por último, podemos ver en la tabla, que dos de los estudios han realizado pruebas de neuroimagen funcional, una resonancia magnética funcional (fMRI) con la que encontraron una hipoactividad en el lóbulo frontal y una hiperactividad del hipocampo en la paciente con narcolepsia (Allen, Hedges, Farrer & Larson, 2012) y un electroencefalograma (EEG), el cual mostró una potencia alfa menor durante el tiempo de descanso y durante el tiempo de reacción, lo que significó que los pacientes estaban intentando contrarrestar su bajo nivel de vigilancia (Smith, Droogleever, Eling & Coenen, 2005).

Por otra parte, como puede observarse en la tabla 2, se presentan los hallazgos en cuanto a los rendimientos cognitivos de los pacientes con narcolepsia, en los doce estudios empíricos analizados. En la tabla también se especifica el número de participantes que ha habido en cada uno de los estudios. En cuanto al rendimiento cognitivo, si en el estudio los pacientes con narcolepsia han obtenido un rendimiento bajo en la prueba o pruebas que miden una función cognitiva en concreto, eso se refleja en la tabla como rendimiento alterado (+); si por el contrario, el paciente ha obtenido un buen rendimiento en la prueba o pruebas cognitivas, esto aparece reflejado en la tabla como rendimiento no alterado (-); y por último, si en dicho estudio no se ha evaluado una función cognitiva en concreto, esto aparece en la tabla reflejado como rendimiento no especificado (NE). En el artículo cuatro, se llevan a cabo dos estudios diferentes, el estudio 1 (4<sup>a</sup>) y el estudio 2 (4<sup>b</sup>). Por último en la tabla aparece el porcentaje total de estudios que han encontrado un rendimiento cognitivo alterado en una prueba o pruebas cognitivas en concreto, en los pacientes con narcolepsia, teniendo en cuenta solo aquellos que han analizado la función cognitiva en particular. Como se puede observar, la mayoría de los estudios no abordan toda la esfera cognitiva, se centran solo en algunas funciones cognitivas, o como es el caso de algunos, solo en una función cognitiva. La función cognitiva más estudiada en los diferentes trabajos, es la atención, sobretudo, la atención sostenida y dentro de las funciones ejecutivas, la más abordada es la inhibición de respuesta; por el contrario, la memoria episódica y a largo plazo, la vigilancia auditiva, el análisis visuoperceptivo, la capacidad de resolución de problemas y de formación de hipótesis, solo han sido abordadas por un único estudio. Además, siete de los estudios han medido el tiempo de reacción en las diferentes pruebas aplicadas. Por otro lado, los rendimientos más alterados se observan en las pruebas cognitivas de atención sostenida y dividida, alerta tónica, vigilancia visual y



simple, memoria episódica, inhibición de respuesta, actualización de información, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, fluidez verbal, toma de decisiones bajo ambigüedad y pruebas que miden el tiempo de reacción.

En la tabla 3, se agrupan las distintas variables o aspectos que han sido relacionados con el origen de los déficits cognitivos hallados en algunos de los estudios analizados. Si el aspecto se ha relacionado con el origen del déficit cognitivo en concreto, en la tabla aparece como un (+); si por el contrario no ha sido relacionado aparece como un (-); y por último si no se ha estudiado esa variable como posible causante de un déficit cognitivo en concreto, aparece como no estudiado (NE). También se recogen los diferentes autores de los estudios analizados, que apoyan la idea de que una variable esté relacionada o no con un déficit en concreto. Podemos observar que la mayoría de los estudios se centran en aspectos de la naturaleza de la prueba cognitiva, como la duración, el contenido o la limitación de tiempo de ejecución, como posibles originadores de los déficits atencionales y ejecutivos. Otras características clínicas de la narcolepsia, como los microsueños o la Somnolencia Excesiva Diurna (EDS), han sido vinculadas también con dichos déficits cognitivos, en varios de los estudios. El estado de ánimo depresivo que pueden presentar los pacientes con narcolepsia, a su vez, es uno de los aspectos más asociados a distintos déficits cognitivos en pacientes con narcolepsia. Alteraciones en los niveles de hipocretina y en la activación cerebral, así como la autoconfianza en el desempeño, son variables que se presentan relacionadas con otros déficits cognitivos en pacientes con narcolepsia.

### **3.2. Discusión**

Respecto al primer objetivo del presente trabajo, centrado en analizar los hallazgos de los distintos autores respecto a la situación cognitiva en los pacientes con narcolepsia, se ha encontrado que dichos pacientes, tenían un rendimiento alterado en varias pruebas que median diversas funciones cognitivas, como se puede ver en la tabla 1. Pero, hay que ser cautelosos a la hora de interpretar estos porcentajes, teniendo en cuenta la escasez de estudios que abordan esta temática en la literatura científica. Por ejemplo, los pacientes con narcolepsia han obtenido un bajo rendimiento en las pruebas de memoria episódica, pero hay que tener en cuenta que un solo estudio ha investigado esta función cognitiva en los pacientes con narcolepsia y además es un estudio de caso único, por lo que tiene muy poca validez externa; además, se trata de una persona de 20

años, y este déficit puede generar graves consecuencias en su calidad de vida, como por ejemplo en la realización de estudios universitarios; los autores de este estudio sugieren que el retiro de la medicación durante la realización del estudio, puede ser el causante de los problemas de memoria hallados (Allen, et al., 2012). Otros porcentajes son más representativos, como por ejemplo, el rendimiento en las pruebas de atención sostenida, ya que dicha función ha sido investigada en seis de los estudios analizados, de los cuales 5 han encontrado un rendimiento alterado, y en todos ellos, el número de participantes era mayor o igual a 15, pudiendo ser más representativos de lo que sucede en la población narcoléptica (Nauman, Bellebaum & Daum, 2006; Ha, Yoo, Lyoo & Jeong, 2007; Moraes, Rossini & Reimao, 2012; Yoon, Joo, Kim, Hwang & Hong, 2013; Zamarian, et al., 2014). Los resultados obtenidos en las pruebas que miden distintas funciones ejecutivas no son concluyentes, en unos casos, los pacientes con narcolepsia obtienen un buen rendimiento cognitivo (Delazer, et al., 2011; Zamarian, et al., 2014) y en otros un rendimiento alterado (Naumann et al., 2006; Bayard, et al., 2012; Moraes, et al., 2012), a pesar de que los pacientes de los estudios, siguen un mismo tratamiento farmacológico. Por otro lado, son dos los estudios que analizan el rendimiento de los pacientes en las pruebas de toma de decisión, encontrándose un peor rendimiento en las que se mide la toma de decisión bajo ambigüedad; las diferencias en los resultados de los dos estudios pueden deberse a que en uno de ellos, casi la mitad de los participantes no estaban bajo un tratamiento farmacológico para la narcolepsia (Delezer, et al., 2012), en cambio en el otro estudio, todos los pacientes si lo estaban (Bayard, Bayard, Abril, Yu, Scholz, Carlander & Dauvillers, 2011). Por último, añadir que siete de los estudios analizados han medido el tiempo de reacción en las diferentes pruebas aplicadas y se ha encontrado alterado en todas ellas, siendo de esta manera representativo y generalizable a la población con narcolepsia.

El segundo objetivo del presente trabajo se centra en las argumentaciones propuestas por los diferentes autores respecto al origen de los déficits cognitivos encontrados en los pacientes con narcolepsia. Tal y como puede observarse en la tabla 3, aspectos de diversa índole como son, hallazgos neuroanatómicos, neuroquímicos y neuropsicopatológicos, características de la prueba de evaluación neuropsicológica, los efectos de la retirada del tratamiento farmacológico, entre otros, se han relacionado por un lado con déficits atencionales y déficits ejecutivos, y con quejas de olvido por

otro; por último, otros aspectos de este tipo se han asociado con una alteración en el rendimiento en pruebas que evalúan la toma de decisión, en pacientes con narcolepsia.

Se han encontrado aspectos relacionados tanto con los déficits en las diferentes habilidades atencionales, que implican la atención, el estado de alerta y la vigilancia, como con los déficits en las funciones ejecutivas. Por otro lado, distintas variables han sido vinculadas con las quejas de olvido de los pacientes con narcolepsia, y por otra parte, otros aspectos específicos han sido relacionados con los déficits en la toma de decisión en dichos pacientes.

En primer lugar, varios aspectos han sido vinculados con los déficits atencionales y ejecutivos en personas con narcolepsia, entre los que se encuentran la duración, la limitación de tiempo de ejecución, el contenido o la complejidad de las pruebas de evaluación de las funciones cognitivas superiores de los estudios. En cuanto a la duración de las pruebas cognitivas, distintos autores argumentan que tareas cognitivas largas y monótonas empeoran los niveles de vigilancia de los pacientes con narcolepsia, en cambio ante tareas cognitivas más cortas, son capaces de compensar las fluctuaciones de la misma, porque son capaces de monitorizar esos niveles y de hacer uso de estrategias compensatorias para evitar quedarse dormidos (Valley & Broughton, 1981; Gobbout & Montplaisir, 1986; Schulz & Wilde-Frenz, 1995; Pollak & Wagner, 1992; Naumann & Daum, 2003; Naumann, et al., 2006; Ha, et al., 2007; Yoon, et al., 2013). Pero, no solo la duración de la prueba cognitiva influye en el rendimiento atencional y ejecutivo de los pacientes con narcolepsia, sino que el contenido de la misma, también puede hacerlo. En este sentido en las tareas de atención y tareas ejecutivas que se caracterizan por ser más desafiantes y entretenidas o motivadoras, como el PASAT o el Digit Span Test, las personas con narcolepsia obtienen un mejor rendimiento (Valley & Broughton, 1981; Aguirre, Broughton & Stuss, 1985; Schulz, & Wilde-Frenz, 1995; Ha, et al., 2007). Por otro lado, la complejidad de la tarea cognitiva, también puede influir en el rendimiento atencional y ejecutivo de los pacientes con narcolepsia. Ante tareas que requieren un mayor grado de control cognitivo, los pacientes con narcolepsia tienen menos recursos cognitivos, que ante tareas cognitivas más rutinarias y sencillas (Baddeley y Hitch, 1977; Naumann, et al., 2006; Bayard et al., 2012). Otro de los aspectos de la naturaleza de la prueba que puede influir en el rendimiento atencional y ejecutivo de los pacientes con narcolepsia, puede ser, la

limitación de tiempo de ejecución, es decir, el hecho de que algunas tareas cognitivas tengan un tiempo límite para ser realizadas (Schulz & Wilde-Frenz, 1995; Delazer, et al., 2011; Zamarian, et al., 2014).

Además de las características de las tareas, los aspectos neurofisiológicos de la narcolepsia, tales como la excesiva somnolencia diurna (EDS), el número de periodos de inicio de sueño en REM (SOMREPs), los microsueños, el cansancio o el nivel de excitación, pueden influir en el rendimiento atencional y ejecutivo de los pacientes con narcolepsia. Por su parte, unos autores argumentan que la somnolencia diurna excesiva y el cansancio, durante la realización de tareas cognitivas, también podrían influir en el rendimiento atencional y ejecutivo de estas personas (Bayard, et al., 2012; Moraes, et al., 2012), en cambio otros opinan que la somnolencia diurna excesiva no juega un papel importante en el rendimiento de estos pacientes y no suelen manifestarse quejas de cansancio durante la realización de las pruebas de evaluación cognitiva (Delazer, et al., 2011; Zamarian, et al., 2014). Por otro lado, la aparición de microsueños durante la realización de las pruebas, también podrían influir en el rendimiento ejecutivo y atencional de las personas con narcolepsia; los microsueños pueden llevar a una serie de fluctuaciones continuas de la vigilancia, que a su vez provocarán a una alteración de la atención sostenida, interfiriendo en los procesos cognitivos como son la concentración, el aprendizaje o la memoria (Schulz & Wilde-Frenz 1995; Nauman & Daum, 2003; Naumann, et al. 2006); incluso algunos autores afirman que los microsueños y el cansancio son la razón principal de los deterioros cognitivos globales en la narcolepsia (Schulz & Wilde-Frenz 1995). Otra variable como es el número de SOMREMPs también podría estar relacionada con el origen de dichos déficits (Bayard, et al., 2012).

Otro aspecto, como es el cociente intelectual, podría estar vinculado a los déficits cognitivos en la narcolepsia, aunque los resultados no parecen concluyentes. Por un lado, se ha encontrado que un CI alto, puede proteger a los pacientes con narcolepsia, contra la disfunción cognitiva y el estado de ánimo depresivo (Yoon, et al., 2013); por el contrario, otros afirman que las disminuciones cognitivas en la narcolepsia son independientes del nivel intelectual, ya que se ha observado que pacientes con narcolepsia con un alto cociente intelectual, también muestran alteraciones cognitivas significativas (Ha, et al., 2007).

Además, se ha observado que ante la falta de sueño durante la realización de tareas atencionales y ejecutivas, regiones corticales anteriores, como son la corteza frontoparietal (CFP) y la corteza temporal, sufren una hiperactivación, como proceso de compensación, (Drummond y Brown, 2001; Naumann, et al., 2006) y la falta de sueño, también afectaría a múltiples componentes de la cognición, como es la atención u otras funciones de alto orden como las funciones ejecutivas, mediados por la corteza prefrontal (Fulda & Schulz, 2001; Collette & Van der Linden, 2002; Ratcliff, & Van Dongen, 2009).

Los déficits atencionales podrían ser causados a su vez por un pobre control ejecutivo, viéndose la memoria de trabajo de los pacientes con narcolepsia alterada; tendrían una menor capacidad de procesamiento de la información debido a un bajo número de recursos cognitivos y a una desaceleración en el procesamiento de estímulos a nivel temporal; esta desaceleración en el procesamiento no puede ser explicada por un enlentecimiento motor en la narcolepsia (Henry et al., 1993, citado en Naumann, et al., 2006). Por el contrario, Rieger, et al, (2003), afirman que las perturbaciones temporales del procesamiento de la información, no pueden explicar todos los déficits cognitivos, y parecen ser específicas de la atención dividida y flexible (Valley & Broughton, 1981; Schulz & Wilde-Frenz, 1995; Rieger, et al., 2003). A su vez, otros autores opinan que el mecanismo que regula el procesamiento de la información, puede estar relacionado con los cambios en el sistema hipocretina, característico de la narcolepsia (Peyron et al., 2000; Thannickal et al., 2000). Una interrupción de este sistema se ha asociado con una regulación deficiente de la actividad cortical y con una vigilancia deficiente (Rogers y Rosenberg, 1990; Valle y Broughton, 1981). En tareas de la vida cotidiana no tendrían problemas, pero en tareas más exigentes, los pacientes con narcolepsia tendrían problemas de procesamiento cognitivo, es decir, no tendrían suficientes recursos de procesamiento (Broughton, Ghanam, Hishikawa, Sugita, Nevsimalova & Roth, 1981).

Los déficits atencionales, ejecutivos y mnésicos parecen estar influidos por unas variables en común en cuanto a su origen, como son una baja autoconfianza en el desempeño de las pruebas y la depresión (Naumann & Daum, 2003; Szklo-Coxe, et al., 2007; Moraes, et al., 2012), aunque algunos autores consideran que lo que realmente se asocia con estas variables es la autopercepción en estos procesamiento cognitivos, más que los propios rendimientos reales, es decir, una percepción subjetiva de memoria o

atención disminuida, es lo que correlaciona realmente con el estado de ánimo depresivo y la autoconfianza en el desempeño de las tareas (Hood & Bruck, 1997; Szklo-Coxe, et al., 2007; Bayard, et al., 2012; Zamarian, et al., 2014; Zlatar, et al., 2014).

Respecto a los déficits mnésicos, parece ser, que otras variables como es la excesiva somnolencia diurna no es la causante del déficit de memoria; en un estudio, se privó de sueño a un grupo de 8 personas sanas y se les sometió a una prueba de memoria, al compararlas con el grupo control, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, la memoria no se vio afectada. (Quigley et al, (1995), citado en Naumann, et al., 2006). Por otro lado, las quejas de olvido en los pacientes con narcolepsia se han vinculado a alteraciones del estado de alerta (Aguirre, Broughton & Stuss, 1985). También hay que tener en cuenta que Allen, et al., (2012), encontraron una alteración en la memoria episódica asociada a una hipoactividad en el lóbulo frontal y una hiperactividad hipocampal, en la paciente con narcolepsia en la que intervinieron, mientras realizaba una tarea de memoria, sin estar bajo los efectos del modafinilo, lo que podría haber provocado tal alteración (Allen, et al., 2012).

Por último, parece ser que los pacientes con narcolepsia también tienen problemas en las pruebas de toma de decisión. Un rendimiento alterado en las pruebas de toma de decisión bajo ambigüedad se ha relacionado con una alteración en la activación del eje límbico, asociado con reglas implícitas de tipo emocional, y también con niveles bajos de hipocretina, esencial para muchos tipos de emoción comportamental; por otro lado, el rendimiento alterado en las pruebas de toma de decisión bajo riesgo, está asociado a una alteración en la activación del eje fronto-cortico-estriado, implicado en el procesamiento de la recompensa bajo riesgo; por este motivo, los pacientes con narcolepsia parecen ser más sensibles a una recompensa inmediata, por ejemplo, una ganancia monetaria (Bechara, Damasio & Damasio, 2000; Khatami, Birkmann & Bassetti, 2007; Reiss, Hoefft, Tenforde, Chen, Mobbs & Mignot, 2008; Bayard, et al., 2011).

Con el último objetivo del trabajo se pretendía analizar posibles limitaciones metodológicas, que hayan podido interferir en la interpretación comparada de los resultados obtenidos en los estudios aquí tratados (ver tabla 1). En primer lugar, el número de áreas neurofuncionales evaluadas en cada estudio es muy pequeño, ninguno

de los trabajos se centra en toda la esfera cognitiva. En segundo lugar, el rango de edad de los pacientes con narcolepsia es muy amplio, en la mayoría de los estudios realizados; por ejemplo, Bayard, et al., (2012), utilizaron una muestra de pacientes con narcolepsia con un rango de edad que iba desde los 15 años hasta los 65 años. Un amplio rango de edad puede afectar a los resultados generales de los estudios, ya que las personas con narcolepsia de mayor edad, pueden tener un rendimiento cognitivo inferior que las personas con narcolepsia más jóvenes, debido a que el envejecimiento asociado a la edad, puede llevar a un decremento de las funciones cognitivas.

Por su parte, el tamaño de la muestra, ha sido otra de las variables metodológicas que pueden originar limitaciones en los estudios. En general, el número de participantes con narcolepsia en los estudios es relativamente bajo. En este sentido, Allen, et al., (2012), realizaron un estudio de caso único y Zamarian, et al., (2014), realizaron su estudio con solo diez pacientes con narcolepsia, lo que hace que sus estudios tengan poca validez externa.

Otra variable a tener en cuenta sería el género de la muestra. Aunque el género de los pacientes con narcolepsia no parece ser una variable que influya en los resultados, según algunos estudios como el de Yoon, et al, (2013), es importante tener en cuenta esta variable a la hora de interpretar los resultados, para descartar, de una manera segura y fiable, posibles diferencias en el rendimiento cognitivo entre mujeres y varones con narcolepsia; Bayard, et al., (2012), utilizó una muestra de pacientes con narcolepsia en la que todos eran varones, y por su parte, Delazer, et al., (2011), utilizó una muestra de pacientes con narcolepsia en la que todos eran mujeres; en el estudio de Ha, et al., (2007), solo había cinco mujeres, frente a diecinueve varones.

Una cuarta variable, como es el cociente intelectual (CI), podría influir en los resultados. Tal y como he podido observar, el CI de los pacientes con narcolepsia podría ser un aspecto relevante, relacionado con los déficits cognitivos en la narcolepsia; Bayard, et al., (2012), puede afirmar que el nivel intelectual de los pacientes con narcolepsia influía en el rendimiento ejecutivo de los mismos, ya que encontró diferencias en el rendimiento ejecutivo dependiendo del CI individual de los pacientes con narcolepsia; por el contrario, Ha, et al., (2007) vieron que los pacientes con

narcolepsia que tenían un alto cociente intelectual, también mostraron alteraciones cognitivas significativas.

Además del CI, el tratamiento farmacológico que los pacientes con narcolepsia estuvieran siguiendo en el momento de la realización del estudio o antes, es un posible factor de influencia en los resultados obtenidos. Como argumentan Allen, et al., (2012), la toma regular y controlada de fármacos puede haber influido en la mejora del rendimiento cognitivo de la persona evaluada en su estudio y que además, el retiro de la medicación durante la realización del estudio, puede ser el causante de los problemas de memoria hallados en la paciente (Allen, et al., 2012). Habría que atender a las posibles diferencias en el rendimiento cognitivo entre los pacientes con narcolepsia que toman medicación y aquellos que no la toman, ya que se ha demostrado que medicamentos como el modafinilo o el metilfenidato, pueden ayudar a mejorar el rendimiento cognitivo de los pacientes con narcolepsia (Bayard, et al., 2012).

Por otro lado, aspectos de la naturaleza de las pruebas o tareas de evaluación cognitivas pueden estar interfiriendo en los resultados obtenidos en los diferentes estudios. Puesto que se ha encontrado que algunos de los aspectos relacionados con la naturaleza de las pruebas de evaluación, como la duración de las mismas, pueden influir sobre el rendimiento de los pacientes con narcolepsia, algunos investigadores están a favor de utilizar tareas de corta duración, donde las personas con narcolepsia puedan rendir cognitivamente mejor, sin que otras variables, como la somnolencia, los microsueños o la fatiga/cansancio, puedan influir en su ejecución, como ocurre con tareas de larga duración, frecuentemente utilizadas en los estudios. Aunque por otro lado, autores como Zamarian, et al., (2014), sugieren que para aumentar la validez ecológica de la prueba cognitiva, es decir, para que las tareas o pruebas cognitivas del estudio se asemejen a las actividades cotidianas de la vida de estos pacientes, es necesario que las pruebas o tareas cognitivas del estudio sean de larga duración, que según ellos, se asemejan más a las actividades cotidianas. Por lo tanto, qué pruebas o tareas de evaluación se deben utilizar para evaluar el rendimiento cognitivo de los pacientes con narcolepsia es aún algo controvertido. Además de tener en cuenta los aspectos de la naturaleza de las pruebas cognitivas, otros investigadores atienden a otras posibles limitaciones, como es la cantidad o el número de tareas utilizadas, que podría no ser suficiente en algunos estudios (Yoon, et al., 2013; Zamarian, et al., 2014).



Por último, la cataplejía podría ser otra de las variables que interfiere en los resultados. Solo Bayard, et al., (2012), ha comparado las diferencias a nivel de rendimiento cognitivo entre los pacientes con narcolepsia con cataplejía y sin cataplejía. Bayard, et al., (2012), encontraron un rendimiento cognitivo alterado en ambos tipos de pacientes con narcolepsia, pero en distinto grado o nivel de afectación, siendo los que tenían cataplejía, los que mostraban un peor rendimiento cognitivo. Aunque no pudieron concluir que la cataplejía fuera el único factor responsable de los déficits cognitivos hallados, ya que estos fueron atribuidos a otras variables como la somnolencia objetiva, si pueden afirmar que la cataplejía es un factor relevante a tener en cuenta. Bayard, et al., (2011), argumentan que se necesitan estudios adicionales sobre los paradigmas cognitivos, en pacientes que tienen hipersomnia con o sin cataplejía.

#### **IV. CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA**

Tras el análisis de los diferentes estudios, se puede concluir que no existe un gran acuerdo entre los diferentes autores, respecto al perfil cognitivo de los pacientes con narcolepsia, aunque se ha encontrado mayoritariamente afectada la atención, sobre todo, la atención sostenida, y algunas funciones ejecutivas como es la inhibición de respuesta. Respecto a las argumentaciones de los autores sobre el origen de distintos déficits cognitivos, los aspectos más asociados con los déficits atencionales y ejecutivos son los microsueños, una duración larga de las pruebas y un estado de ánimo depresivo; las quejas de olvidos se han relacionado con una baja autoeficacia en el desempeño de las pruebas y la depresión; una alteración del rendimiento de las pruebas de toma de decisión se ha asociado con una alteración en la activación cerebral en zonas frontales y límbicas, y con bajos niveles de hipocretina. Los resultados deben interpretarse con cierta cautela debido a las limitaciones metodológicas de los propios estudios, como son el número de participantes o las áreas cognitivas evaluadas en los mismos.

Teniendo en cuenta que muchos de los estudios se focalizan en funciones cognitivas muy específicas, sería pertinente que de forma general se llevaran a cabo estudios que abarcaran toda la esfera cognitiva. Una correcta evaluación neuropsicológica puede ayudar a identificar la situación cognitiva de los pacientes con narcolepsia, y posteriormente actuar para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Diversos estudios muestran que la narcolepsia tiene un claro efecto negativo sobre la calidad de vida de las personas que la padecen, sin que los tratamientos farmacológicos

aplicados sean capaces de mejorarla (Daniels, King, Smith & Shneerson, 2001; Vignatelli, et al., 2004; Ervik, Abdelnoor, Heier, Ramberg & Strand, 2006; Rovere, Rossini & Reimão, 2008; David, Constantino, Santos & Paiva, 2012; Inocente, et al., 2014). La calidad de vida de los pacientes con narcolepsia puede estar mediatizada por los déficits cognitivos que presentan estos pacientes, pero no hay estudios específicos sobre esto, por lo que es importante abrir nuevas líneas de investigación que estudien cómo estos déficits cognitivos afectan a la calidad de vida de los pacientes con narcolepsia. Profundizar en este ámbito y crear programas específicos que proporcionen estrategias a los pacientes con narcolepsia para que puedan mejorar sus déficits atencionales, ejecutivos y mnésicos, puede optimizar la calidad de vida de los mismos, que al fin y al cabo es lo realmente importante y trascendente.

## V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguirre, M., Broughton, R., & Stuss, D. (1985). Does memory impairment exist in narcolepsy-cataplexy?. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 7(1), 14-24.
- Aldrich, M.S. (1992). Narcolepsy. *Neurology*, 42 (suppl.6), 34-43.
- Allen, M. D., Hedges, D. W., Farrer, T. J., & Larson, M. J. (2012). Assessment of brain activity during memory encoding in a narcolepsy patient on and off modafinil using normative fMRI data. *Neurocase*, 18(1), 13-25.
- American Academy of Sleep Medicine. (2005). The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. (2nd ed.). Westchester: American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, D.C: Author.
- Anic-Labat, S., Guilleminault, C., Kraemer, H. C., Meehan, J., Arrigoni, J., & Mignot, E. (1999). Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep disorders patients. *Sleep-New York*, 22, 77-88.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G. (1977), Working Memory. In: Bower, G.H. (ed). *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. Academic Press, New York, 8, 47-89.
- Bassetti, C. (2009). Narcolepsia. En A. Culebras (2ªEds.), *Trastornos del sueño y enfermedades neurológicas*. (pp. 83-116). New York: Janssen-Cilag.
- Bayard, S., Abril, B., Yu, H., Scholz, S., Carlander, B., & Dauvilliers, Y. (2011). Decision making in narcolepsy with cataplexy. *Sleep*, 34(1), 99.
- Bayard, S., Langenier, M. C., De Cock, V. C., Scholz, S., & Dauvilliers, Y. (2012). Executive control of attention in narcolepsy. *PloS One*, 7(4), e33525.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.
- Broughton, R., Ghanem, Q., Hishikawa, Y., Sugita, Y., Nevsimalova, S., & Roth, B. (1981). Life effects of narcolepsy in 180 patients from North America, Asia and Europe compared to matched

- controls. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 8(4), 299-304.
- Collette, F., & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience*, 26, 105-125.
- Dahmen, N., Kasten, M., Mittag, K., & Müller, M. J. (2002). Narcoleptic and schizophrenic hallucinations. *The European Journal of Health Economics*, 3(2), 94-98.
- Daniels, E., King, M. A., Smith, I. E., & Shneerson, J. M. (2001). Health-related quality of life in narcolepsy. *Journal of sleep research*, 10(1), 75-81.
- David, A., Constantino, F., dos Santos, J. M., & Paiva, T. (2012). Health-related quality of life in Portuguese patients with narcolepsy. *Sleep medicine*, 13(3), 273-277.
- De Vicente Álvarez-Manzaneda, E. E. (2008). Avances en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de narcolepsia-cataplejía. *Rev neurol*, 46 (550), 6.
- Delazer, M., Högl, B., Zamarian, L., Wenter, J., Gschliesser, V., Ehrmann, L. ... & Frauscher, B. (2011). Executive functions, information sampling, and decision making in narcolepsy with cataplexy. *Neuropsychology*, 25(4), 477.
- Drummond, S. P., & Brown, G. G. (2001). The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, 25, 68-73.
- Ervik, S., Abdelnoor, M., Heier, M. S., Ramberg, M., & Strand, G. (2006). Health-related quality of life in narcolepsy. *Acta neurologica scandinavica*, 114(3), 198-204.
- Fulda, S., & Schulz, H. (2001). Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep medicine reviews*, 5(6), 423-445.
- Godbout, R. and Montplaisir, J. (1986). All-day performance variations in normal and narcoleptic subjects. *Sleep*, 9, (1 Pt 2), 200-204.
- Goswami, M. (1998). The influence of clinical symptoms on quality of life in patients with narcolepsy. *Neurology*, 50(2 Suppl 1), S31-6.
- Ha, K. S., Yoo, H. K., Lyoo, I. K., & Jeong, D. U. (2007). Computerized assessment of cognitive impairment in narcoleptic patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 116(5), 312-316.
- Hood B, Bruck D. Metamemory in narcolepsy. (1997). *Journal of sleep research*, 6(3), 205-210.
- Inocente, C. O., Gustin, M. P., Lavault, S., Guignard-Perret, A., Raoux, A., Christol, N., ... & Franco, P. (2014). Quality of life in children with narcolepsy. *CNS neuroscience & therapeutics*, 20(8), 763-771.
- Khatami, R., Birkmann, S., & Bassetti, C. L. (2007). Amygdala dysfunction in narcolepsy-cataplexy. *Journal of sleep research*, 16(2), 226-229.
- Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., ... & Mignot, E. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*, 98(3), 365-376.
- Martínez-Rodríguez, J. E., Iranzo, Á., & Santamaría, J. (2002). Narcolepsia. *Medicina clínica*, 119(19), 749-754.
- Moraes, M., Rossini, S., & Reimão, R. (2012). Executive attention and working memory in narcoleptic outpatients. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 70(5), 335-340.
- Muñoz, L., & De la Calzada Guitart, M. (2000). Prevalencia de accidentes en un grupo de pacientes afectados de síndrome de narcolepsia cataplejía. *Revista de neurología*, 30(6), 596-598.

- Naumann, A., & Daum, I. (2003). Narcolepsy: pathophysiology and neuropsychological changes. *Behavioural neurology*, 14(3), 89-98.
- Naumann, A., Bellebaum, C., & Daum, I. (2006). Cognitive deficits in narcolepsy. *Journal of sleep research*, 15(3), 329-338.
- Navarro, J. F., & Espert, R. (1994). Síndrome narcoléptico. *Psicología conductual*, 2, 283-296.
- Pabón, R. M., García de Gurtubay, I., Morales, G., Urriza, J., Imirizaldu, L., & Ramos-Argüelles, F. (2010). Narcolepsia: actualización en etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 33, (2),191-201. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
- Parkes, J. D., Baraitser, M., Marsden, C. D., & Asselman, P. (1975). Natural history, symptoms and treatment of the narcoleptic syndrome. *Acta neurologica Scandinavica*, 52(5), 337-353.
- Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., ... & Bouras, C. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6(9), 991.
- Pollak, C. P., Wagner, D. R., Moline, M. L., & Monk, T. H. (1992). Cognitive and motor performance of narcoleptic and normal subjects living in temporal isolation. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*.
- Ratcliff, R., & Van Dongen, H. P. (2009). Sleep deprivation affects multiple distinct cognitive processes. *Psychonomic Bulletin & Review*, 16(4), 742-751.
- Reiss, A. L., Hoeft, F., Tenforde, A. S., Chen, W., Mobbs, D., & Mignot, E. J. (2008). Anomalous hypothalamic responses to humor in cataplexy. *PLoS One*,3(5), e2225-e2225.
- Rieger, M., Mayer, G., & Gauggel, S. (2003). Attention deficits in patients with narcolepsy. *Sleep-New York Then Westchester-*, 26(1), 36-43.
- Roberts, H. J. (1967). Obesity due to the syndrome of narcolepsy and diabetogenic hyperinsulinism: clinical and therapeutic observations on 252 patients. *Journal of the american geriatrics society*, 15(8), 721-743.
- Rogers, A. E., & Rosenberg, R. S. (1990). Tests of memory in narcoleptics. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*.
- Roth, B., & Nevsimalova, S. (1974). Depresssion in narcolepsy and hypersomnia. *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 1975; 116(2), 291-300.
- Rovere, H., Rossini, S., & Reimão, R. (2008). Quality of life in patients with narcolepsy: a WHOQOL-bref study. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 66(2A), 163-167.
- Schulz, H., & Wilde-Frenz, J. (1995). The disturbance of cognitive processes in narcolepsy. *Journal of sleep research*, 4(1), 10-14.
- Shahid, A., Wilkinson, K., Marcu, S., & Shapiro, C. M. (2012). Epworth Sleepiness Scale (ESS). In *Stop, That and One Hundred Other Sleep Scales* (pp. 149-151). Springer New York.
- Smit, A. S., Droogleever Fortuyn, H. A., Eling, P. A., & Coenen, A. M. (2005). Diurnal spectral EEG fluctuations in narcoleptic patients during rest and reaction time tasks. *Journal of sleep research*, 14(4), 455-461.
- Sturzenegger, C., & Bassetti, C. L. (2004). The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *J. Sleep Res*, 13, 395-406.

## FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON NARCOLEPSIA

- Szklo-Coxe, M., Young, T., Finn, L., & Mignot, E. (2007). Depression: relationships to sleep paralysis and other sleep disturbances in a community sample. *Journal of sleep research*, 16(3), 297-312.
- Thannickal, T. C., Moore, R. Y., Nienhuis, R., Ramanathan, L., Gulyani, S., Aldrich, M., ... & Siegel, J. M. (2000). Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 27(3), 469-474.
- Thorpy, M. (2001). Current concepts in the etiology, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Sleep medicine*, 2(1), 5-17.
- Valley, V. and Broughton, R. Daytime performance deficits and physiological vigilance in untreated patients with narcolepsy and cataplexy compared to controls. *Neurophysiology*, 1981, 11: 133-134.
- Vgontzas, A. N., Sollenberger, S. E., Kales, A., Bixler, E. O., & Vela-Bueno, A. (1996). Narcolepsy-cataplexy and loss of sphincter control. *Postgraduate medical journal*, 72(850), 493-494.
- Vignatelli, L., D'Alessandro, R., Mosconi, P., Ferini-Strambi, L., Guidolin, L., De Vincentiis, A., & Plazzi, G. (2004). Health-related quality of life in Italian patients with narcolepsy: the SF-36 health survey. *Sleep medicine*, 5(5), 467-475.
- Vogel, G. (1960). Studies in psychophysiology of dreams: III. The dream of narcolepsy. *Archives of general psychiatry*, 3(4), 421-428.
- Yoon, S. M., Joo, E. Y., Kim, J. Y., Hwang, K. J., & Hong, S. B. (2013). Is High IQ Protective Against Cognitive Dysfunction in Narcoleptic Patients? *Journal of Clinical Neurology*, 9(2), 118-124.
- Zamarian, L., Högl, B., Delazer, M., Hingerl, K., Gabelia, D., Mitterling, T., ... & Frauscher, B. (2015). Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy. *Sleep medicine*, 16(1), 45-51.
- Zlatar, Z. Z., Moore, R. C., Palmer, B. W., Thompson, W. K., & Jeste, D. V. (2014). Cognitive complaints correlate with depression rather than concurrent objective cognitive impairment in the successful aging evaluation baseline sample. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, doi: 0891988714524628.

## VI. ANEXOS

Tabla 1

*Características de la muestra clínica*

ESTUDIO	DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES	MUESTRA (PARTICIPANTES CON NARCOLEPSIA)			CRITERIO DIAGNÓSTICO DE LA NARCOLEPSIA	AÑOS DE EVOLUCIÓN/ DURACIÓN DEL CUADRO CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS Y NEUROQUÍMICAS DE LOS PACIENTES	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	HALLAZGOS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL O ESTRUCTURAL
		EDAD/ GÉNERO	NÚMERO	CI/ AÑOS DE ESCOLARIZACIÓN					
1	Narcolepsia	20 Años Mujer	1	No especificado	Especialista del sueño  Polisomnografía (PGS)	Desde los 18 años	No especificado	-Modafinilo (200mg/día)  -Oxibato de sodio (7,5 g/día)	fMRI tarea f-FMT Hipoactividad del lóbulo Frontal  Hiperactividad del hipocampo
	Narcolepsia Con cataplejía	16-74 años  Varones	22	No especificado		No especificado	HLA DQB1 * 0602 Positivo  Sin trastorno psiquiátrico/ Neurológico	7 con tratamiento 15 sin tratamiento  (no especificado)	-
2					Criterios ICSD-2  Criterios DSM-IV		Niveles indetectables de CSF hipocretina-1  6 pacientes HLA DQB1 * 0602 Positivo		
	Narcolepsia Sin cataplejía	15-65 años  Varones	22	No especificado	Tipificación HLA DQ	No especificado	Sin trastorno psiquiátrico/ Neurológico  6 pacientes con niveles normales de CSF hipocretina-1 (0.200 pg / ml)	Todos con medicación (No especificada)	-

# FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON NARCOLEPSIA

3	Narcolepsia Con cataplejía	M=39,71 años	21	No especificado	Criterios ICSD-2 (Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño-2005)	Desde los M= 23,14 años	Ataques de Cataplejía		-
		Mujeres					M= 3,98 Latencia media de sueño <8 min	9 pacientes toman modafinilo (M= 225,56 mg/d)	
							20 pacientes con ≥ 2 episodios de inicio de sueño REM	Ninguno toma medicación anticatapléjica	
							Todos con HLA DQB1 * 0602 Positivo		
4	Narcolepsia Con cataplejía	M= 38,3 años	15	CI medio 110,7	No especificado	Duración media de la enfermedad 19,1 años	Episodios de inicio del sueño REM (SOREMPS) < 15 min		-
		6 varones					Sueño de ondas lentas (SOL) <10 min	11 pacientes toman medicamentos:	
		9 mujeres					Ataques de sueño incontrolables	<b>Ritalin</b> (Metilfenidato) o <b>Vigil</b> (Modafinilo)	
							Ataques de cataplejía		

## FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON NARCOLEPSIA

4	E S T U D I O	Narcolepsia Con cataplejía	M= 35,9 años	21	CI medio 108,9	No especificado	Duración media de la enfermedad 15,3 años	Episodios de inicio del sueño REM (SOREMPS) < 15 min	15 pacientes toman medicación:  <b>Ritalin</b> (Metilfenidato) o <b>Vigil</b> (Modafinilo)	-
			4 varones	(12	Sueño de ondas lentas (SOL) <10 min					
			17	participar	Ataques de sueño incontrolables					
			mujeres	on en el Estudio 1)	Ataques de cataplejía					
(B)										
5		Narcolepsia Con cataplejía	M= 30,79 ± 12,84	24	CI ≥ 90 [119 ±14,35]	No especificado	Edad de inicio M= 21,8	Somnolencia diurna excesiva	10 pacientes con medicación  (no especificada)	-
			19		Ataques de cataplejía					
			varones		Años de educación [15,50 ± 1,35]			SOREMPS ≥ 2 [MSLT]		
			5 mujeres		Diestros			5 pacientes con antecedentes familiares de narcolepsia		



## FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON NARCOLEPSIA

		18-76 años	23			Edad de comienzo desde los 6-35 años (M= 18,56)	Presencia de EDS	Modafinilo (n=12)	
	Narcolepsia Con cataplejía	9 mujeres		No especificado	Criterios ICSD-2		HLA DQB1 * 0602 positivo	Antidepresivo tricíclico (n = 2)	
		14 varones			Criterios DSM-IV-TR	Duración (1-58) M= 20,09 años	SOREMPS≥2	Inhibidor de la recaptación de serotonina (n = 1)	-
							Solo un paciente tenía antecedentes de dependencia de drogas (cannabis), y lleva sin consumir desde hace 3 años.	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (n = 1)	
								Oxibato de sodio (n = 1)	
7	Narcolepsia	22-51 Años 13 mujeres 6 hombres	19	No especificado	MSLT Polisomnografía (PSG) Diagnóstico Clínico por un experto neurólogo en trastornos del sueño HC-FMUSP	No especificado	Somnolencia diurna excesiva	n=16 toman fármacos estimulantes y antidepresivos	-
8	Narcolepsia Con Cataplejía	23-57 años (M= 39,9) 9 hombres 10 mujeres	19	No especificado	Criterios de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño -Revisada	Edad de comienzo desde los 4,9 años de media  Duración M= 10,4 años	75% de los pacientes: Latencia media del sueño < 5 min (MSLT)  68% de los pacientes: SOREMPS≥2 Somnolencia diurna  Cataplejía Ataques de sueño  n= 3 NA. Leve n= 10 NA. Moderada n= 6 NA. Severa	n= 6 habían tomado estimulantes el día de la prueba  n=3 habían tomado estimulantes hace 3 días	-

## FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON NARCOLEPSIA

9	Narcolepsia con y sin Cataplejía	M= 38,94	51	M= 11,22 años de educación	Criterios ICSD-2	Inicio de la enfermedad M= 22,87 años	Latencia media del sueño < 8 min (M= 3,25)	n=34 con medicación permanente (68% estimulantes; 2,9% antidepresivos; 32,4% ambos; 2,9 otra medicación)	-
		20 mujeres					SOREMPS≥2		
		31 hombres					Pacientes con SOREMPS<2 y latencia media del sueño de 11 min: nivel de hipocretina-1 < 110 pg/mL.	n=6 no tratamiento para la somnolencia diruna excesiva	
							Todos con HLA DQB1 * 0602 y HLA DRB * 1501positivo.	n=11 sin medicación	
							n=26 alucinaciones hipnagógicas	n=25 Modafinilo (M= 226,0 mg)	
							n=23 parálisis del sueño	n=13 medicamentos anticatapléjicos	
							n=44 con ataques de cataplejía (M= 4,27)		
10	Narcolepsia con cataplejía	M= 42 años (31-51)	10	No especificado	No especificado	No especificado	Ataques de cataplejía SOREMPS	El tratamiento con fármacos fue interrumpido durante la investigación	-
		6 mujeres							
		4 hombres							

## FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON NARCOLEPSIA

								SOREMPS $\geq 2$
								Latencia del sueño de 130,8 $\pm$ 121,8 segundos
								n=21 (13 varones y 9 mujeres) con Cataplejía, con inicio a la edad de 18,0 $\pm$ 4,4 años.
								-
11	Narcolepsia con cataplejía	M= [29,9 $\pm$ 12,7]	33	Nivel educativo [13,8 $\pm$ 3,0]  CI [112,5 $\pm$ 11,5]	Criterios ICSD-2  MSLT  PGS	Alto CI: Duración de la enfermedad 20,3 $\pm$ 11,5 años.  Bajo CI: Duración de la enfermedad 12,7 $\pm$ 10,2 años.		Alto CI (CI $\geq$ 110, n=16) con una somnolencia diurna excesiva al inicio de 14,5 $\pm$ 8,1 años de edad. Puntuación ESS de 14,5 $\pm$ 3,4. Latencia de sueño de 163,1 $\pm$ 123,7 segundos. SOREMPs 2,9 $\pm$ 1,1 Años de educación 15,3 $\pm$ 2,7.
		21 hombres						Sin tratamiento en el momento de la investigación
		12 mujeres						Bajo CI (CI $\leq$ 109, n=17) con una somnolencia diurna excesiva al inicio de 14,7 $\pm$ 7,7 años de edad. Puntuación ESS de 14,6 $\pm$ 4,1. Latencia de sueño de 100,4 $\pm$ 115,3 segundos. SOREMPs 3,9 $\pm$ 1,1, Años de educación 12,4 $\pm$ 2,6.

## FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON NARCOLEPSIA

12	Narcolepsia con cataplejía	M= 41 años [19-59]	17	No especificado	No especificado	No especificado	Todos los pacientes con cataplejía y hipersomnia	n= 5 sin medicación	El <b>EGG</b> mostró que la potencia alfa fue menor durante el tiempo de descanso y durante las tareas de tiempo de reacción. Intentaban contrarrestar su bajo nivel de vigilancia.
		4 hombres					n= 11 parálisis del sueño	n= 9 con Modiodal (Modafinil)	
		13 mujeres					n= 8 DR-2 positivo n=7 DQB1*0602 positivo	n= 3 con Ritalin (Metilfenidato)	

**NA:** Narcolepsia; **Neuroimagen:** (-) no se han empleado técnicas de neuroimagen en el estudio. **MSLT:** Test de Latencia Múltiple; **n:** número de pacientes; **EEG:** Electroencefalograma; **fMRI:** Resonancia Magnética Funcional; **PGS:** Polisomnografía; **Criterios ICSD-2:** Criterios de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño 2 nd. Ed.; **CI:** Cociente intelectual; **SOREMPs:** inicio del sueño en fase REM ; **EDS:** Somnolencia Diurna Excesiva; **DSM-IV-TR:** Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (cuarta edición revisada del manual). **Artículos:** **1.** Allen, Hedges, Farrer & Larson (2012); **2.** Bayard, Langenier, De Cock, Scholz & Dauvilliers (2012); **3.** Delazer et al., (2011); **4.** Naumann, Bellebaum & Daum, (2006); **5.** Ha, Yoo, Lyoo & Jeong (2007); **6.** Bayard, Abril, Yu, Scholz, Carlander & Dauvilliers (2011); **7.** Moraes, Rossini & Reimao (2012); **8.** Rieger, Mayer & Gauggel, (2003); **9.** Zamarian et al., (2014); **10.** Schulz & Wilde-Frenz (1995); **11.** Yoon, Joo, Kim, Hwang & Hong (2013); **12.** Smith, Droogleever, Eling & Coenen (2005).

# FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON NARCOLEPSIA

Tabla 2

*Rendimiento cognitivo de los pacientes con narcolepsia*

ESTUDIOS			1	2	3	4 <sup>a</sup>	4 <sup>b</sup>	5	6	7	8	9	10	11	12	PORCENTAJES (%)
NÚMERO DE PARTICIPANTES			1	22	21	15	21	24	23	19	19	51	10	33	17	
FUNCIONES COGNITIVAS																
HABILIDADES ATENCIONALES	ATENCIÓN	Atención Sostenida	NE	NE	NE	+	NE	+	NE	+	-	+	NE	+	NE	83,3
		Atención Dividida	NE	NE	NE	-	NE	NE	NE	+	+	NE	NE	NE	NE	66,7
		Atención Selectiva	NE	NE	-	-	NE	NE	NE	+	+	+	NE	NE	NE	60
	ALERTA	Alerta Tónica	NE	+	NE	-	NE	NE	NE	NE	NE	+	NE	NE	NE	66,7
		Alerta Fásica	NE	+	NE	-	NE	NE	NE	NE	-	+	NE	NE	NE	50
	VIGILANCIA	Simple	NE	NE	NE	NE	NE	+	NE	NE	NE	NE	NE	NE	+	100
		Auditiva	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	0
		Visual	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	+	NE	+	100
	MEMORIA	Episódica	+	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	100
		Verbal	NE	NE	NE	NE	+	NE	NE	NE	-	-	NE	NE	NE	33,3
		Visual	NE	NE	NE	NE	-	-	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	0
		Largo plazo	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	0

## FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON NARCOLEPSIA

<b>FUNCIONES EJECUTIVAS</b>	Inhibición	NE	+	+	NE	+	NE	NE	+	NE	-	NE	NE	NE	<b>80</b>
	Actualización	NE	+	NE	NE	NE	NE	NE	+	NE	NE	NE	NE	NE	<b>100</b>
	Flexibilidad	NE	+	-	NE	NE	-	NE	+	NE	+	NE	NE	NE	<b>60</b>
	Inferencia	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	<b>0</b>
	Análisis	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	<b>0</b>
	visuoperceptivo														
	Planificación	NE	NE	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	NE	NE	<b>0</b>
	espacial														
	Memoria de	NE	NE	-	+	NE	NE	NE	+	NE	NE	NE	NE	NE	<b>66,7</b>
	trabajo														
	Memoria de	NE	NE	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE	+	NE	-	NE	<b>33,3</b>
	trabajo verbal														
	Memoria de	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	NE	NE	NE	NE	+	NE	<b>50</b>
	trabajo visual														
	Adquisición de	NE	NE	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	NE	NE	<b>0</b>
	las reglas														
	Iniciación de	NE	NE	NE	NE	+	NE	NE	NE	NE	-	NE	NE	NE	<b>50</b>
	respuestas														
	Fluidez Verbal	NE	NE	-	NE	+	NE	NE	NE	NE	+	NE	NE	NE	<b>66,7</b>
	Formación de	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	<b>0</b>
	hipótesis														
	Resolución de	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	NE	NE	<b>0</b>
	problemas														
<b>TOMA DE DECISIONES</b>															
		Ambigüedad	NE	NE	+	NE	NE	NE	+	NE	NE	NE	NE	NE	<b>100</b>
		Riesgo	NE	NE	+	NE	NE	NE	-	NE	NE	NE	NE	NE	<b>50</b>
<b>INTELIGENCIA VERBAL</b>			NE	NE	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	<b>0</b>
<b>BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</b>			NE	NE	+	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-	NE	NE	<b>50</b>
<b>TIEMPO DE REACCIÓN</b>			NE	+	+	+	+	+	NE	NE	+	NE	+	NE	<b>100</b>

**Rendimiento:** (+) Rendimiento Alterado; (-) Rendimiento No alterado; Rendimiento No especificado. **Nº Participantes:** x (no especificado). **Porcentaje (%):** se refiere al porcentaje de estudios que han encontrado un rendimiento cognitivo alterado en pacientes con narcolepsia, teniendo en cuenta solo a aquellos que han analizado dicha función cognitiva. **Artículos:** **1.** Allen, Hedges, Farrer & Larson (2012); **2.** Bayard, Langenier, De Cock, Scholz & Dauvilliers (2012); **3.** Delazer et al., (2011); **4.** Naumann, Bellebaum & Daum, (2006); **5.** Ha, Yoo, Lyoo & Jeong (2007); **6.** Bayard, Abril, Yu, Scholz, Carlander & Dauvilliers (2011); **7.** Moraes, Rossini & Reimao (2012); **8.** Rieger, Mayer & Gauggel, (2003); **9.** Zamarian et al., (2014); **10.** Schulz & Wilde-Frenz (1995); **11.** Yoon, Joo, Kim, Hwang & Hong (2013); **12.** Smith, Droogleever, Eling & Coenen (2005).

Tabla 3

Aspectos relacionados con el origen de los déficits cognitivos en pacientes con narcolepsia

VARIABLES		DÉFICITS COGNITIVOS				
		Habilidades atencionales	Funciones ejecutivas	Memoria (Quejas de Olvidos)	Toma de decisiones	
					R	A
Aspectos de la naturaleza de la prueba	Duración	+ 1; 2; 3; 6	+ 1; 2; 3; 6	NE	NE	NE
	Limitación de tiempo de ejecución	+ 5; 8; 9	+ 5; 8; 9	NE	NE	NE
	Contenido	+ 1; 3; 4; 5	+ 1; 3; 4; 5	NE	NE	NE
	Complejidad	+ 6; 7	+ 6; 7	NE	NE	NE
Características neurofisiológicas de la narcolepsia	Cansancio o nivel de excitación	+ 4	+ 4	NE	NE	NE
	Nº SOMREPs	+ 7	+ 7	NE	NE	NE
	Microsueños	+ 1; 5	+ 1; 5	NE	NE	NE
	EDS	+ 4; 7	+ 4; 7	- 6	- 12	- 12
Estado de ánimo depresivo		+ 1; 2; 4; 7; 8	+ 1; 2; 4; 7; 8	+ 11	- 12	- 12
Autoconfianza en el desempeño		+ 1	+ 1	+ 3; 11	NE	NE
Alteración en la activación cerebral	Corteza frontoparietal	+ 6	+ 6	NE	NE	NE
	Corteza temporal	+ 6	+ 6	NE	NE	NE
	Corteza prefrontal	+ 6	+ 6	NE	NE	NE
	Eje fronto-cortico-estrial	NE	NE	NE	+ 12	NE
	Eje límbico	NE	NE	NE	NE	+ 12
Alteraciones en los niveles de hipocretina		+ 6	NE	NE	NE	+ 12
Nivel de inteligencia		+ 2; 7	+ 2; 7	NE	NE	NE
Otros déficits cognitivos	Pobre control ejecutivo	+ 6; 11	NE	NE	NE	NE
	Alteración del estado de alerta	NE	NE	+ 6	NE	NE
Retiro del tratamiento farmacológico		NE	NE	+ 10	NE	NE

**Variables:** Variable o aspecto relacionado con el origen del déficit cognitivo (+); Variable o aspecto no relacionado con origen del déficit cognitivo (-); Variable no estudiada (NE). Toma de decisiones: R (Riesgo); A (Ambigüedad). **Estudios que lo apoyan:** **1.** Naumann & Daum (2003); **2.** Yoon, et al., (2013); **3.** Ha, et al., (2007); **4.** Moraes, et al., (2012); **5.** Schulz et al., (1995); **6.** Naumann, et al., (2006); **7.** Bayard, et al., (2012); **8.** Zamarian et al., (2014); **9.** Delazer et al., (2011); **10.** Allen, et al., 2012; **11.** Rieger, et al, (2003); **12.** Bayard, et al., (2011).

Tabla 4  
Criterios DSM-5 para el diagnóstico de Narcolepsia

Narcolepsia
<p><b>A. Períodos recurrentes de necesidad irrefrenable de dormir, de abandonarse al sueño o de echar una siesta que se producen en un mismo día.</b> Estos episodios se han de haber producido al menos tres veces por semana durante los últimos tres meses.</p> <p><b>B. Presencia de al menos una de las características siguientes:</b></p> <p>1. Episodios de cataplejía, definida por (a) o (b), que se producen como mínimo algunas veces al mes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. En los individuos con enfermedad de larga duración, episodios breves (segundos o minutos) de pérdida brusca bilateral del tono muscular con conservación de la consciencia que se desencadenan con la risa o las bromas.</li> <li>b. En los niños o en otros individuos en los seis meses posteriores al inicio, episodios espontáneos de muecas o de abrir la boca y sacar la lengua, o hipotonía general sin un desencadenante emocional evidente.</li> </ul> <p>2. Deficiencia de hipocretina, según el valor de inmunorreactividad de hipocretina-1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (inferior o igual a un tercio del valor en individuos sanos analizados con la misma prueba, o inferior o igual a 110 pg/ml). La concentración baja de hipocretina-1 en el LCR no se ha de observar en el contexto de lesión, inflamación o infección cerebral aguda.</p> <p>3. Polisomnografía nocturna con latencia del sueño REM (movimientos oculares rápidos) inferior o igual a 15 minutos, o una prueba de latencia múltiple del sueño con un valor medio inferior o igual a 8 minutos y dos o más períodos REM al inicio del sueño.</p> <p>Especificar si:</p> <p><b>347.00 (G47.419) Narcolepsia sin cataplejía pero con deficiencia de hipocretina:</b> Se cumplen los requisitos del Criterio B de concentración baja de hipocretina-1 en el LCR y polisomnografía/ prueba de latencia múltiple del sueño positiva, pero no existe cataplejía (no se cumple el Criterio B1).</p> <p><b>347.01 (G47.411) Narcolepsia con cataplejía pero sin deficiencia de hipocretina:</b> En este raro subtipo (menos del 5% de los casos de narcolepsia), se cumplen los requisitos del Criterio B de cataplejía y polisomnografía/prueba de latencia múltiple del sueño positiva, pero la concentración de hipocretina-1 en el LCR es normal (no se cumple el Criterio B2).</p> <p><b>347.00 (G47.419) Ataxia cerebelosa autosómica dominante, sordera y narcolepsia:</b> Este subtipo está causado por mutaciones del exón 21 del ADN (citocina-5)-metiltransferasa-1 y se caracteriza por la presencia de narcolepsia de inicio tardío (30-40 años de edad) (con concentración baja o intermedia de hipocretina-1 en el LCR), sordera, ataxia cerebelosa y finalmente demencia.</p> <p><b>347.00 (G47.419) Narcolepsia autosómica dominante, obesidad y diabetes de tipo 2:</b> En raras ocasiones, se ha descrito narcolepsia, obesidad y diabetes de tipo 2, y concentración baja de hipocretina-1 en el LCR y se asocia a una mutación del gen de la glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos.</p> <p><b>347.10 (G47.429) Narcolepsia secundaria a otra afección médica:</b> Este subtipo corresponde a la narcolepsia que se desarrolla de forma secundaria a afecciones médicas que destruyen neuronas secretoras de hipocretina por causa infecciosa (p. ej., enfermedad de Whipple, sarcoidosis), traumática o tumoral.</p> <p><b>Nota de codificación</b> (en el CIE-9-MC el código es únicamente 347.10): En primer lugar, se codificará la afección médica subyacente (p. ej., 040.2 enfermedad de Whipple; 347.10 narcolepsia secundaria a la enfermedad de Whipple).</p> <p>Especificar la gravedad actual:</p> <p><b>Leve:</b> Cataplejía poco frecuente (menos de una a la semana), necesidad de siestas sólo una o dos veces al día, y menos alteración del sueño nocturno.</p> <p><b>Moderado:</b> Cataplejía una vez al día o cada pocos días, alteración del sueño nocturno y necesidad de múltiples siestas al día.</p> <p><b>Grave:</b> Cataplejía resistente a los fármacos con múltiples accesos diarios, somnolencia casi constante y alteración del sueño nocturno (es decir, movimientos, insomnio y sueños vívidos).</p>

**Nota Fuente:** American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, D.C: Author, pp. 206-208.



Tabla 5

Criterios de la Clasificación Internacional de los Trastornos del sueño, 1nd y 2nd ed. (ICSD-1 y ICSD-2)

## Criterios diagnósticos ICSD-1: Narcolepsia

Criterios mínimos para el diagnóstico = B + C, o A + D + E + G.

- A.** El paciente se queja de la excesiva somnolencia diurna (ESD) o debilidad muscular súbita.
- B.** Siestas o lapsos durante el día de sueño recurrentes que se producen casi a diario durante al menos 3 meses.
- C.** Pérdida repentina del tono muscular postural bilateral que se produce en asociación con emociones intensas (cataplejía).
- D.** Las características asociadas incluyen:
  - 1. Parálisis del sueño
  - 2. Alucinaciones hipnagógicas
  - 3. Comportamientos automáticos
  - 4. Episodios de sueño interrumpidos importantes.
- E.** La polisomnografía (PSG) demuestra uno o más de los siguientes:
  - 1. Latencia del sueño <8 minutos
  - 2. Latencia del sueño REM <20 minutos
  - 3. Prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT) que demuestra una latencia media de sueño <5 minutos
  - 4. Dos o más períodos al inicio del sueño REM (SOREM).
- F.** Tipificación de HLA que demuestra la positividad DQB1\*0602 o DR2.
- G.** Ausencia de trastornos mentales o médicos que justifiquen los síntomas.
- H.** Otros trastornos del sueño (por ejemplo, trastorno de movimientos periódicos de extremidades o el síndrome de apnea central del sueño) pueden estar presentes pero no son la principal causa de los síntomas.

## Criterios diagnósticos ICSD-2: Narcolepsia

Narcolepsia con cataplejía:

- A.** ESD diariamente por > 3 meses.
- B.** Historia definida de cataplejía: episodios repentinos y transitorios de pérdida del tono motor desencadenado por emociones.
- C.** El diagnóstico de la narcolepsia, siempre que sea posible, debe ser confirmado por PSG seguido por MSLT, este último muestra la latencia del sueño  $\leq 8$  minutos y  $\geq 2$  SOREMs. Por otra parte, los niveles de hipocretina en líquido cefalorraquídeo  $\leq 110$  pg/mL.
- D.** Hipersomnia no explicada mejor por otra enfermedad del sueño, neurológica, mental, abuso de sustancias o medicamentos.

Narcolepsia sin cataplejía:

- A.** ESD diariamente por > 3 meses.
- B.** Cataplejía típica no está presente.
- C.** El diagnóstico de narcolepsia DEBE ser confirmada por PSG seguido por MSLT, la última muestra: latencia del sueño  $\leq 8$  minutos y  $\geq 2$  SOREMs.
- D.** Hipersomnia no explicada mejor por otra enfermedad del sueño, neurológica, mental, o abuso de sustancias o medicamentos.

**Nota Fuente:** American Academy of Sleep Medicine. (2005). The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. (2nd ed.). Westchester: American Academy of Sleep Medicine, pp. 37-43.